

**Wirkungen von Chloralhydrat  
und seinem Umbauprodukt Trichloressigsäure  
auf die Leber der weißen Maus**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

**Mazen Diab El-Kababgi**

aus Hebron (Palästina)

Marburg 1968

---



**Wirkungen von Chloralhydrat  
und seinem Umbauprodukt Trichloressigsäure  
auf die Leber der weißen Maus**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

**Mazen Diab El - Kababgi**

aus Hebron (Palästina)

Marburg 1968



Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Marburg a.d.Lahn am 12.8.1968

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

|              |                       |
|--------------|-----------------------|
| Dekan:       | Prof.Dr.med.R.Siebert |
| Referent:    | Prof.Dr.med.W.Schmid  |
| Correferent: | Prof.Dr.med.W.Kunz    |

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                               | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung .....                                                                                                                                           | 1     |
| II. Methodik ... ..                                                                                                                                           | 4     |
| A. Tiermaterial .....                                                                                                                                         | 4     |
| B. Substanzen und Applikationsart .....                                                                                                                       | 5     |
| C. Versuchsanordnung .....                                                                                                                                    | 5     |
| 1. Schlafzeitbestimmung .....                                                                                                                                 | 5     |
| 2. Lebergewichtbestimmung .....                                                                                                                               | 6     |
| 3. Blutungszeitbestimmung .....                                                                                                                               | 6     |
| D. Statistische Auswertung .....                                                                                                                              | 7     |
| III. Versuchsergebnisse .....                                                                                                                                 | 10    |
| A. Der Einfluß von Chloramphenicol, Pheno-<br>barbital, Chloralhydrat und Trichlor-<br>essigsäure auf die Evipan-Schlafzeit und<br>auf das Lebergewicht ..... | 10    |
| 1. Chloramphenicol .....                                                                                                                                      | 10    |
| 2. Phenobarbital-Natrium .....                                                                                                                                | 11    |
| 3. Chloralhydrat .....                                                                                                                                        | 12    |
| 4. Trichloressigsäure-Natrium .....                                                                                                                           | 14    |
| B. Der Einfluß von Chloralhydrat, Trichlor-<br>essigsäure und Phenobarbital auf die Blu-<br>tungszeit von Mäusen .....                                        | 16    |
| 1. Die Wirkung von Chloralhydrat, Tri-<br>chloroessigsäure und Phenobarbital auf<br>die Marcumar-Blutungszeit .....                                           | 18    |
| 2. Die Wirkung von Phenobarbital auf die<br>normale Blutungszeit .....                                                                                        | 19    |
| IV. Diskussion .....                                                                                                                                          | 21    |

|                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A. Die Einwirkung von über längere Zeit<br>verabreichten Substanzen, welche die<br>Aktivität der mikrosomalen Enzyme<br>der Leber beeinflussen, auf die Em-<br>pfindlichkeit weißer Mäuse gegenüber<br>Evipan und auf das Lebergewicht ..... | 21 |
| B. Die Beeinflussung der Marcumarbehand-<br>lung und der Blutgerinnung durch Phar-<br>maka .....                                                                                                                                             | 25 |
| V. Zusammenfassung .....                                                                                                                                                                                                                     | 27 |
| VI. Literaturverzeichnis .....                                                                                                                                                                                                               | 29 |
| VII. Tabellenanhang .....                                                                                                                                                                                                                    | 33 |

## I. Einleitung

Im letzten Jahrzehnt sind chemische Um- und Abbaureaktionen an Fremdstoffen in der Leber auf breiter Basis untersucht worden. Eine zusammenfassende Darstellung darüber findet sich bei BRODIE (1), REMMER (16) und SCHMID (23), Dabei konnte die Verbindung biochemischer Methoden mit elektronenmikroskopischen Aufnahmen von Leberschnitten Veränderungen der Leberzelle aufdecken, die durch den Arzneimittelabbau ausgelöst werden (REMMER, 17).

Es wurde festgestellt, daß ein besonderes Fermentsystem für den Fremstoffabbau in der Mikrosomenfraktion der Leberzelle, also im endoplasmatischen Reticulum, lokalisiert ist. Dieses System vermag sehr vielseitige chemische Umsetzungen wie Oxydation aromatischer Ringe, Spaltung von Ätherbindungen, Reduktionen, Hydrolyse von Esterbindungen und die Seitenkettenoxydation bei den Barbituraten zu bewerkstelligen (BRODIE, 1). Eine vermehrte Bildung fremdstoffabbauender mikrosomaler Enzyme wird durch längerdauernde Zufuhr von Arzneimitteln hervorgerufen. Diese Enzyminduktion ist ein völlig unspezifischer Vorgang und wird durch eine große Zahl lipoidlöslicher Fremdstoffe, wie Arzneimittel, Insektizide und Carzinogene, ausgelöst (REMMER, 17).

Es wurde weiterhin gefunden, daß das mikrosomale Fermentsystem durch eine Vielzahl von Stoffen teils aktivierbar, teils hemmbar ist. Bei einigen Stoffen scheint die initiale Hemmung bei weiterer Zufuhr in eine Aktivierung umzuschlagen. Zu diesen Substanzen gehört nach RÜMKE (20)

das Chlorpromazin und das Chloramphenicol.

In vorausgegangenen Untersuchungen des Marburger Instituts war weiterhin beobachtet worden, daß bei chronischer Zufuhr Mikrosomen aktivierender Substanzen eine Vergrößerung der Leber auftritt (KUNZ et al. 9).

Neben dieser, durch mikrosomale Umbaureaktionen verursachten Vergrößerung, wurde ein zweiter Typ gefunden, welcher mit der Enthaloxygenierung von Pharmaka zusammenhängt und nicht zu einer Aktivierung der Lebermikrosomen, sondern zu einer Veränderung der Mitochondrien führt. Dieser Typ wurde von SCHMIMASSEK (21) biochemisch eingehend am Beispiel des Halothans untersucht.

Es interessierte uns nun, ob sich auch bei dem vor allem in der Pädiatrie häufig verwendeten Schlafmittel Chloralhydrat analoge Verhältnisse wie bei Halothan finden lassen.

Chloralhydrat, ein nicht barbiturathaltiges Schlafmittel, ist eines der ersten Hypnotika, die Verwendung fanden. Nach GOODMAN und GILMAN ist es immer noch eines der besten Schlafmittel. Es wird im Organismus rasch zu Trichloräthanol und Trichloressigsäure umgebaut. Beide Stoffe werden an Glucuronsäure gekuppelt und dadurch harnpflichtig gemacht. Durch die rasche Ausscheidung hat Chloralhydrat nach therapeutischen Dosen keine Nachwirkungen wie Benommenheit oder Schwere im Kopf (MØLLER, 12). Trotzdem steht seine schleimhautreizende Nebenwirkung einer weiteren Verbreitung im Wege (PIERI et al. 14). Da Chloralhydrat zum Teil zu Trichloressigsäure oxydiert wird,

wurde dieses Umbauprodukt in unseren Untersuchungen mit einbezogen.

Um Vergleichsmöglichkeiten zu gewinnen, wurde das als stark Lebermikrosomen induzierend bekannte Phenobarbital (Luminal) in kleinen Dosen verwendet. Weiterhin wurde geprüft, ob die von RÜMKE (20) beobachtete Umkehr der Hemmwirkung von Chloramphenicol reproduzierbar ist.

Zur Prüfung der Veränderung der mikrosomalen Enzymaktivität wurde die Empfindlichkeit der Maus gegenüber Hexobarbital (Evipan) untersucht. Als Test dafür diente die Dauer der Evipannarkose. Die durch Pharmaka verursachte Evipan-Schlafzeitveränderung kann auf Beeinflussung der ZNS-Empfindlichkeit durch Evipan oder auf Veränderung des Evipanabbaus zurückgeführt werden. Im wesentlichen scheint sie jedoch die Folge einer Veränderung des Abbaus zu sein (WINNE, 28). Es konnte z.B. an Schnitten aus Lebern von Ratten festgestellt werden, daß Chloramphenicol und auch seine Vorstufen zur Hemmung des Hexobarbitalabbaus führen (KNIST, 8).

In einem weiteren Versuchsabschnitt dieser Arbeit wurde der Einfluß von Chloralhydrat, Trichloressigsäure und Phenobarbital auf die Phenoprocoumarol-Behandlung bei Mäusen untersucht. Zu diesem Zweck wurde die Veränderung der durch Phenoprocoumarol (Marcumar) verlängerten Blutungszeit unter Einwirkung dieser Substanzen bestimmt. Marcumar ist ein Anticoagulans vom Cumarintyp, das eine protrahierte Hemmung der Blutgerinnung bewirkt. Es hemmt die Bildung von Prothrombin in der Leber und damit die Blutgerinnung. Marcumar wird in dem Leberparenchym durch mikrosomale Fermente oxydativ abgebaut. Es ist

also möglich, daß der Cumarinstoffwechsel in der Leber durch Lebermikrosomen induzierende Substanzen beeinflußt wird, bzw. gestört wird.

Inzwischen wurde von anderen Autoren eine Verkürzung der Dicumarolwirkung durch Phenobarbital an Ratten und Menschen festgestellt (BURNS, 2; ROBINSON et al., 19). Es wurde gefunden, daß Barbitursäure und ihre Derivate bei gleichzeitiger Verabreichung von Cumarin zu einer Verminderung der Prothrombinzeit führen (ROBINSON et al., 19). Diese Wirkung wird auf die Beschleunigung des Cumarinabbaus zurückgeführt.

Die letzten Versuche dienten zur Klärung der Frage, ob sich die Blutgerinnung auch allein durch Phenobarbital verändert.

## II. Methodik

### A. Tiermaterial:

Zu den Versuchen wurden ausschließlich männliche Albinomäuse des Z 2-Inzuchtstammes aus der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Tübingen, verwendet. Die Tiere wurden mit Spezialfutter der Firma Latz ernährt. Sie wurden in Tageslichtställen bei einer Raumtemperatur von 22-27°C. gehalten und bekamen Wasser aus Saugflaschen. Als Streu wurden Hobelspäne benutzt. Für jede Versuchsreihe wurden Tiere aus der gleichen Lieferung benutzt, die gleichalt und etwa gleichschwer waren.

## B. Substanzen und Applikationsart:

Bei den Schlafversuchen wurde als Narkosemittel eine 3%ige Evipanlösung verwendet. Die Dosis von 0,15 g/kg Körpergewicht wurde den Mäusen intraperitoneal verabreicht. Folgende Substanzen wurden in der jeweils angegebenen Dosis dem Trinkwasser beigelegt:

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| Chloramphenicol:            | 25, 50, 100 mg/kg und Tag              |
| Phenobarbitalnatrium Merck: | 30, 100 mg/kg und Tag                  |
| Chloralhydrat:              | 6, 20, 65, 150, 200, 400 mg/kg und Tag |
| Trichloressigsäure:         | 6, 20, 65, 180, 260, 520 mg/kg und Tag |

Die getrunkene Menge wurde täglich durch Zurückwiegen registriert und daraus die täglich aufgenommene Dosis ermittelt. Die getrunkene Menge betrug durchschnittlich 6 ml/Tier und Tag.

Bei der Blutungszeitbestimmung wurde Marcumar als Antikoagulans (s. Versuchsergebnisse) in der Dosis von 0,2 mg/kg verwendet. Für die Kombinationsversuche wurden Chloralhydrat und Trichloressigsäure jeweils in der Dosis von 0,2 g/kg- s.c. - appliziert. Phenobarbital wurde in folgender Dosisreihe untersucht: 0,25, 0,50, 5,0, 10,0 20,0 und 200,0 mg/kg. Die verabreichte Menge dieser Substanzen war jeweils 5 ml/kg. Sie wurde in diesem Versuchsabschnitt subcutan in die Nackenhautfalte injiziert.

## C. Versuchsanordnung:

### 1. Schlafzeitbestimmung:

Evipan wurde intraperitoneal gespritzt. Von der Injektion bis zum Einschlafen vergingen 1-3 Minuten. Der Eintritt

des Schlafes wurde dann angenommen, wenn die Mäuse sich auf die Seite legten und keine spontanen Bewegungen mehr zeigten. Die Schlafzeit galt als beendet, wenn die Tiere sich spontan aufrichteten, bzw. nicht mehr in der künstlichen Seitenlage verharrten. Die Zeit vom Einschlafen bis zum Aufwachen wurde gemessen und als Narkosedauer registriert.

## 2. Lebergewichtbestimmung:

Nach Abschluß der Schlafversuche wurden die Tiere gewogen und anschließend mit Scherenschlag dekapitiert. Um eine Blutstauung und damit eine Gewichtszunahme der Leber zu verhindern, ließen wir die Mäuse ausbluten. Danach wurden Bauch- und Thoraxraum eröffnet, der Magen-Darm-Trakt und die Gallenblase entfernt und die Leber sorgfältig herauspräpariert. Das Gewicht der Leber wurde auf einer Feinwaage bis auf 1 mg genau bestimmt. Aus dem Verhältnis von Körpergewicht zu absolutem Lebergewicht der Tiere wurde das relative Lebergewicht errechnet.

## 3. Blutungszeitbestimmung:

Wir versuchten zuerst, die Blutungszeit nach Anstechen der dorsalen oder ventralen Schwanzvenen zu messen (THER, 26). Diese Methode führte aber infolge verschiedener Fehlermöglichkeiten zu keinen brauchbaren Ergebnissen. Es wurde deshalb jeweils ein 3-5 mm langes Stück des Schwanzes der Versuchstiere abgeschnitten. Die Tiere wurden zu diesem Zweck einzeln in eine Metalltube eingeschlossen, wobei der Schwanz durch ein dreieckiges Loch herausragte. Der auf diese Weise fixierte Schwanz wurde in ein mit

Tyrodellösung gefülltes Reagenzglas eingetaucht und blieb bis zum Ende der Blutung darin. Vor Beginn des Versuches wurde die Tyrodellösung im Wasserbad auf 37°C. erwärmt. Diese Temperatur wurde durch einen Thermostat konstant gehalten. Die Zusammensetzung der Tyrodellösung war folgende:

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ | 0,947      |
| $\text{KH}_2\text{PO}_4$  | 0,181      |
| $\text{NaCl}$ -8 %-       | 8,000      |
| $\text{CaCl}_2$ -10 %-    | 0,200      |
| $\text{MgCl}_2$ -10 %-    | 0,100      |
| $\text{KCl}$ -10 %-       | 0,200      |
| Glucose                   | 3,000      |
| Aqua dest.                | ad 1000 ml |

Die Zeit vom Eintritt der Blutung bis zum Abreißen des Blutfadens wurde mit einer Stoppuhr gemessen und als Blutungszeit registriert (THER, 26). Es ist möglich mit dieser Methode innerhalb bestimmter Versuchspausen mehrere unveränderte Blutungszeitwerte zu erhalten.

#### D. Statistische Auswertung:

(GEIGY, 5; MITTENECKER, 11; WINNE, 29)

Bei unseren Experimenten handelte es sich um die Prüfung von Mittelwertsunterschieden.

Der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) wurde aus der Summe der Einzelwerte =  $\sum x$  und der Tierzahl = N errechnet. Es wurde dann die Standardabweichung der Einzelwerte = S nach folgender

Formel ermittelt:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

Die Varianz (mittlere quadratische Abweichung der Einzelwerte) wäre also gleich  $S^2$ .

Der mittlere Fehler des Mittelwerts ( $\sigma_m$ ) wurde aus der Formel

$$\sigma_m = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

ermittelt.

Zur Prüfung des Mittelwertunterschieds zweier normal verteilter unabhängiger Stichproben (K und V) bedienten wir uns des "t"-Tests nach STUDENT. Dabei kamen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung:

Beim sog.  $t_{\text{hom}}$  wurde vorausgesetzt, daß die Varianzen der beiden Stichproben nicht signifikant voneinander abweichen, d.h. daß sie homogen sind. Die Varianzen wurden auf ihre Unterschiedlichkeit mittels des F-Tests überprüft:

$$F = \frac{S^2_{\text{max}}}{S^2_{\text{min}}}$$

mit  $df_K = N_K - 1$  und  $df_V = N_V - 1$  Freiheitsgrade. Dann wurde t aus folgender Formel berechnet:

$$t = \frac{\bar{x}_K - \bar{x}_V}{S_D}$$

wobei  $S_D$  = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz =

$$\sqrt{\frac{S_K^2 (N_K - 1) + S_V^2 (N_V - 1)}{N_K + N_V - 2} \cdot \frac{N_K + N_V}{N_K \cdot N_V}}$$

mit  $df = N_K + N_V - 2$  ist.

Beim sog.  $t_{het.}$  wurde vorausgesetzt, daß die Varianzen sich beim F-Test als signifikant unterschiedlich, d.h. heterogen erwiesen. Die Formel für  $t_{het.}$  lautet:

$$t = \frac{\bar{x}_K - \bar{x}_V}{\sqrt{s_{m_K}^2 + s_{m_V}^2}}$$

mit  $df = \frac{N_K + N_V - 2}{2}$ , wobei  $s_m$  bereits ausgeführt wurde.

Am Schluß eines jeden Testes stellte sich heraus, ob sich die Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte auf ein bestimmtes Signifikanzniveau überhaupt unterscheiden. Unsere Fragestellung war also eine zweiseitige. Die Irrtumswahrscheinlichkeit setzten wir bei  $p = 0,02$  an. Wenn der errechnete "t"-Wert in der Tabelle (Documenta GEIGY) bei  $p = < 0,02$  lag, wurde die Nullhypothese ( $H_0$ ) beibehalten, d.h. die zwei Mittelwerte stimmten überein und ließen einen Unterschied statistisch nicht sichern. Entsprechend wurde die Alternativhypothese ( $H_1$ ) akzeptiert, wenn der errechnete "t"-Wert bei  $p = > 0,02$  in der Tabelle lag, d.h. daß in diesem Fall der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerte nicht mehr als zufällig angesehen werden konnte.

### III. Versuchsergebnisse:

#### A. Der Einfluß von Chloramphenicol, Phenobarbital, Chloralhydrat und Trichloressigsäure auf die Evipan-Schlafzeit und auf das Lebergewicht:

##### 1. Chloramphenicol:

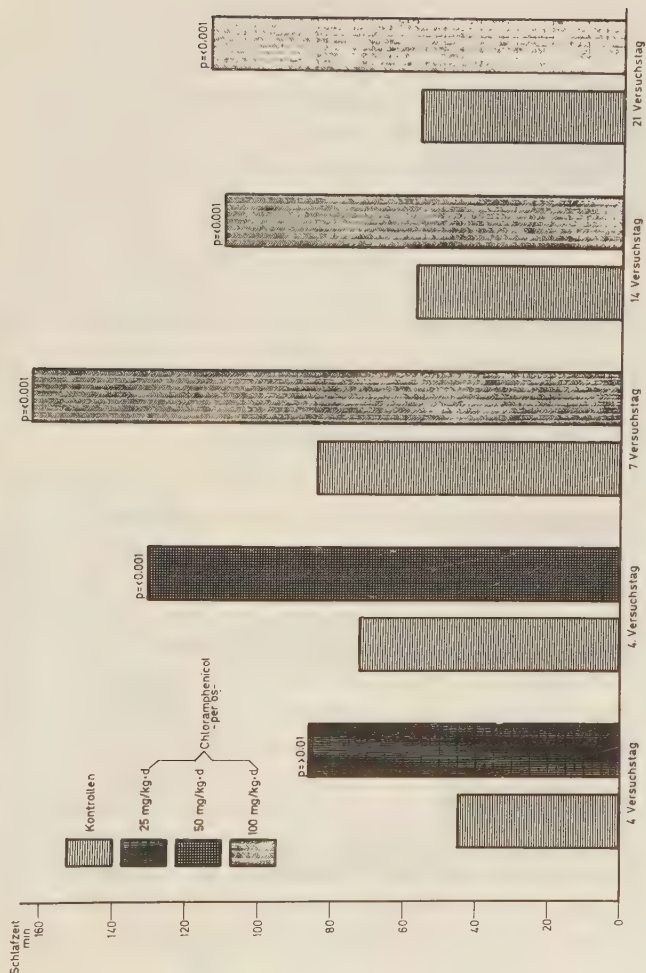
###### 1. Serie:

10 Tieren wurde 4 Tage lang täglich ca. 25 mg/kg Körpergewicht (0,016%ige Lösung) Chloramphenicol im Trinkwasser verabreicht. Am 4. Tag wurde die Evipan-Schlafzeit an 5 Tieren bestimmt. Nach einer eintägigen Pause bekamen dieselben Tiere weitere 4 Tage lang ca. 50 mg/kg und Tag (0,032%ige Lösung) Chloramphenicol. Anschließend wurde die Schlafzeit wieder bestimmt. Bei diesen beiden Schlafversuchen wurde festgestellt, daß Chloramphenicol eine deutlich signifikante Verlängerung der Schlafzeit hervorruft (Tab.1, Abb.1). Am 9. Versuchstag wurden die Tiere getötet und das Lebergewicht bestimmt. Das absolute, wie auch das relative Lebergewicht der mit Chloramphenicol behandelten Tiere war nicht signifikant verschieden (Tab.1).

###### 2. Serie:

Zwei Gruppen von je 10 Tieren wurden täglich ca. 100 mg/kg Körpergewicht Chloramphenicol (0,05%ige Lösung) im Trinkwasser gegeben. Im allgemeinen Verhalten dieser Tiere und der Kontrolltiere war kein Unterschied zu bemerken. Am 7. Versuchstag bestimmten wir an je 5 Tieren die Evipan-Schlafzeit. Die Tiere bekamen weitere 14 Tage lang dieselbe Chloramphenicoldosis von

# Die Wirkung von Chloramphenicol auf die Schlafzeit von Mäusen



100 mg/kg Körpergewicht und Tag. Die Schlafzeitbestimmung wurde jeweils alle 7 Tage vorgenommen. Nach 2 Wochen war die Schlafzeit bei beiden Gruppen durch Chloramphenicol signifikant deutlich verlängert (Tab.1., Abb.1). Bei dem dritten Schlafzeitversuch am 21. Versuchstag war die Schlafzeit nur noch bei einer Gruppe signifikant verlängert (Tab.1). Für dieses relative Zurückgehen der Hexobarbitalwirkung kommt eine zelluläre Gewöhnung oder eine rasche Elimination wohl nicht in Betracht, da die Kontrolltiere relativ konstante Schlafzeiten beibehielten. Weiterhin bewirkt Evipan (in einmaliger Applikation) keine Induktion der mikrosomalen Fermente (REMMER, 16). Nach 22 Versuchstagen wurde auch bei dieser Dosis keine signifikante Lebergewichtsvergrößerung festgestellt (Tab.1). Die Leber war makroskopisch nicht verändert.

## 2. Phenobarbital-Natrium:

An zwei Gruppen (je 7 Tiere) wurde Phenobarbital im Trinkwasser verabreicht. Die erste Gruppe bekam eine Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht täglich, die 2. Gruppe 100 mg/kg Körpergewicht und Tag. Es wurde keine Veränderung im allgemeinen Verhalten der Tiere beobachtet. In viertägigen Abständen wurden insgesamt 4 Schlafversuche vorgenommen. Zur besseren Übersicht werden hier die Ergebnisse in zwei Diagrammen dargestellt. Wie aus Abb.2 hervorgeht, führte Phenobarbital in der jeweils verabreichten Dosis bei jedem der durchgeführten Evipan-Narkoseversuche zu einer deutlichen Verkürzung der Evipan-Schlafzeit. Bei der Dosis von 30 mg/kg und Tag war bei dem letzten Narkoseversuch am 17. Versuchstag die verkürzte Schlafzeit gegenüber der Kontrolle nicht mehr statistisch zu sichern. Bei den Kontrolltieren

# *Evipan - Schlafzeit nach Behandlung mit Phenobarbital bei Mäusen.*

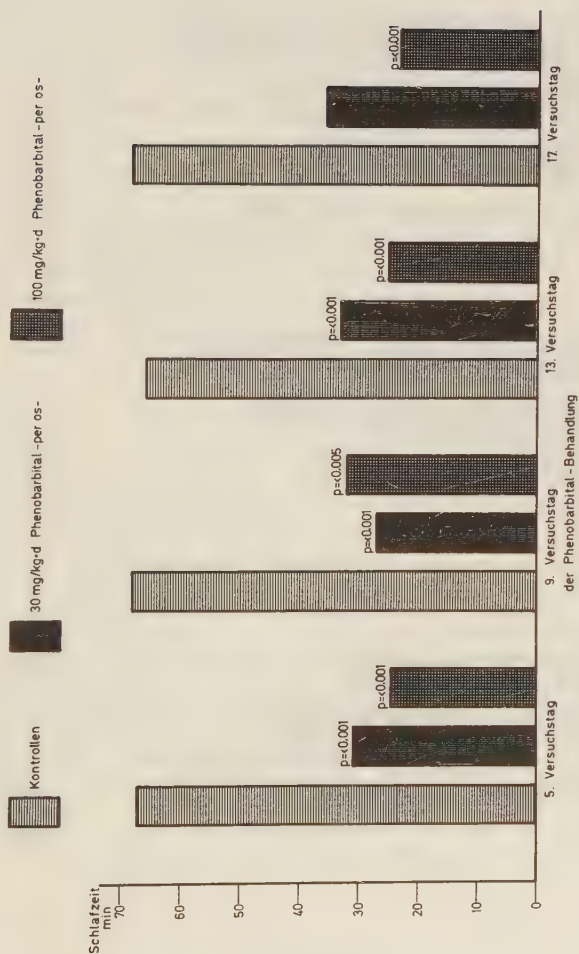


Abb. 2

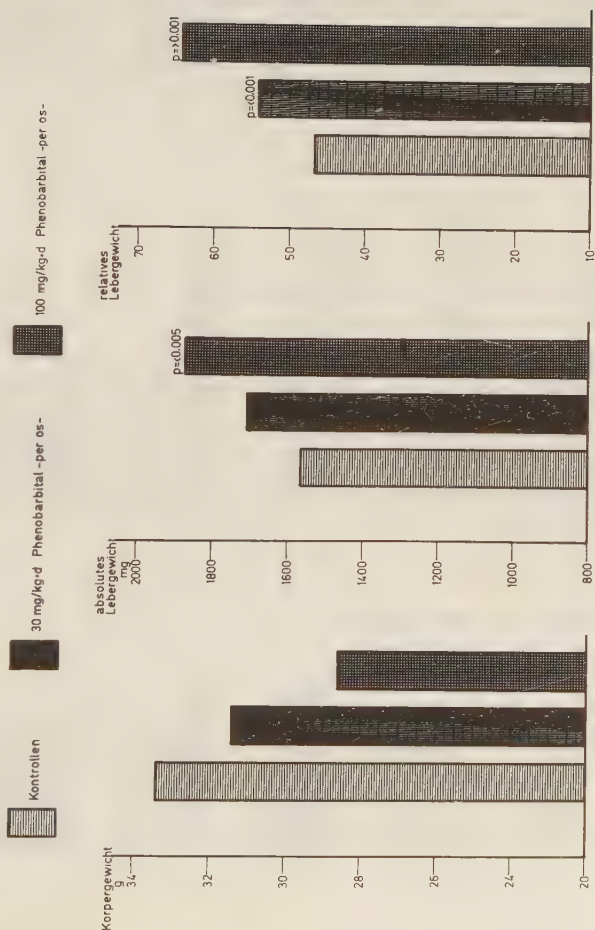
konnten wir - wie auch bei Chloramphenicol - hier keine Veränderung der Schlafzeit feststellen, was also wieder gegen eine zelluläre Gewöhnung auf Evi-pan spricht (Tab.2). Am 19. Versuchstag wurden alle Tiere getötet und die Leber gewogen. Phenobarbital in der Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht und Tag führte zur signifikanten Vergrößerung des absoluten und relativen Lebergewichts, während bei der niedrigeren Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht und Tag nur das relative Lebergewicht signifikant vergrößert war (Tab.3, Abb.3). Dieses entstandene Leberwachstum wird durch echte Hypertrophie und nicht Hyperplasie der Leberzellen verursacht (SIESS, 24). Eine Hemmung des Körperwachstums durch Phenobarbital konnte nur bei der Dosis von 100 mg/kg und Tag nachgewiesen werden. Phenobarbital in den von uns verwandten Dosen von 30 und 100 mg/kg und Tag führte zu keiner makroskopisch nachweisbaren Veränderung der Leber.

### 3. Chloralhydrat:

Eine 0,7%ige bzw. 2,0%ige Chloralhydratlösung wurde von den Tieren am Anfang nur in geringen Mengen, nach drei Tagen überhaupt nicht mehr getrunken. Die Tiere waren schläfrig und benommen. Daraus ergab sich, daß wir die Versuchsreihe erst bei einer Dosis von ca. 400 mg/kg Körpergewicht und Tag (entspricht einer 0,2%igen Lösung) beginnen konnten. Bei dieser niedrigen Dosis war im allgemeinen Verhalten der Tiere kein Unterschied zu den Kontrolltieren feststellbar. Auch das Körperwachstum war durch Chloralhydrat nicht deutlich beeinflusst.

# Die Wirkung von Phenobarbital auf das Körper- und Lebergewicht von Mäusen

( nach 18 tägiger Phenobarbital - Behandlung )



Für die Evipan-Schlafversuche wurden folgende Chloralhydrat-Dosen verwendet:

- 200 mg/kg Körpergewicht und Tag (0,1 %ige Lösung)
- 65 mg/kg Körpergewicht und Tag (0,03 %ige Lösung)
- 20 mg/kg Körpergewicht und Tag (0,01 %ige Lösung)
- 6 mg/kg Körpergewicht und Tag (0,003 %ige Lösung)

Pro Dosis wurden insgesamt 4 Evipan-Versuche in je 4-tägigen Abständen durchgeführt. Zu jedem Versuch wurden 6 Tiere verwendet. Bei keiner der aufgeführten Chloralhydrat-Dosen konnte eine Veränderung der Schlafzeit statistisch gesichert werden (Tab.4). Nach der 4. Schlafzeitbestimmung jeder Gruppe wurde die Leber herauspräpariert und untersucht. Makroskopisch fanden wir, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, bei den behandelten Tieren eine Leberverfettung, die um so stärker auftrat, je höher die Dosis Chloralhydrat war. Bei der maximal verabreichten Dosis von 400 mg/kg und Tag war das relative und das absolute Lebergewicht signifikant deutlich vergrößert. Es ist auffallend, daß bei der Dosis von 200 mg/kg und Tag zwar die Vergrößerung des relativen Lebergewichts statistisch gesichert werden konnte, nicht aber die des absoluten Lebergewichts (Tab.5). Bei der Dosis von 150 mg/kg Körpergewicht und Tag war jedoch wieder das relative, wie auch das absolute Lebergewicht signifikant vergrößert (gesichert in einem zweiten Versuch). Unterhalb der Dosis von 150 mg/kg und Tag war eine Veränderung des Lebergewichtes - sowohl des absoluten, als auch des relativen - nicht mehr signifikant (Abb.4).

# Die Wirkung von Chloralhydrat und Trichloressigsäure auf das Körper- und Lebergewicht von Mäusen

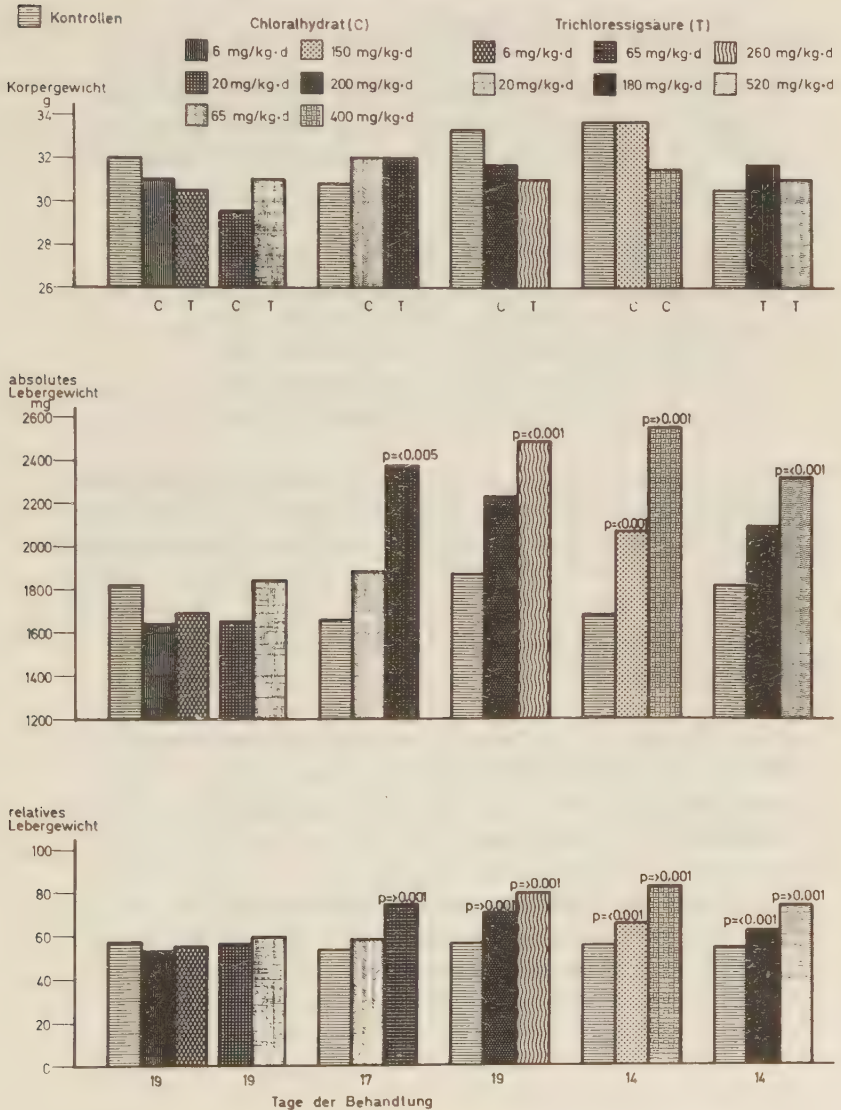


Abb. 4: Zur besseren Vergleichbarkeit ist die Lebergewichts -  
veränderung nach der Behandlung mit Chloralhydrat und  
Trichloressigsäure in Form eines Säulendiagramms dargestellt.

#### 4. Trichloressigsäure-Natrium:

Die 1/10 n Trichloressigsäurenatrium-Lösung wurde mit 2 n Natronlauge neutralisiert. Die Substanz wurde den Tieren in folgenden Konzentrationen im Trinkwasser verabreicht:

|       |   |                                |
|-------|---|--------------------------------|
| 0,2   | % | (entspricht 520 mg/kg und Tag) |
| 0,1   | % | (entspricht 260 mg/kg und Tag) |
| 0,07  | % | (entspricht 180 mg/kg und Tag) |
| 0,03  | % | (entspricht 65 mg/kg und Tag)  |
| 0,01  | % | (entspricht 20 mg/kg und Tag)  |
| 0,003 | % | (entspricht 6 mg/kg und Tag)   |

Die Tiere, die eine 0,2, 0,1 und 0,07%ige Lösung bekamen, tranken wesentlich mehr, als die Kontrolltiere und die Tiere, die eine gleichstark konzentrierte Chloralhydratlösung erhielten. Die bei diesen Konzentrationen durchschnittlich getrunkene Menge betrug 7 - 7,5 ml pro Tier und Tag, während sie sonst zwischen 6 und 6,5 ml pro Tier und Tag lag.

Es zeigten sich keine Besonderheiten im allgemeinen Verhalten und Zustand der Tiere.

Es wurden für die Evipan-Versuche folgende Trichloressigsäure-Dosen verwendet:

|                                 |
|---------------------------------|
| 260 mg/kg Körpergewicht und Tag |
| 65 mg/kg Körpergewicht und Tag  |
| 20 mg/kg Körpergewicht und Tag  |
| 6 mg/kg Körpergewicht und Tag   |

Wie bei Chloralhydrat wurden pro Dosis insgesamt vier Evipan-Versuche in je viertägigen Abständen vorgenommen. Auch hier bestand jede Gruppe aus 6 Tieren. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Versuche mit Chloralhydrat waren durch Trichloressigsäure einige Evipan-Schlafzeiten signifikant verkürzt (Tab.4). Bei 260 mg/kg und Tag war nur die Schlafzeit am vierten Versuchstag im Vergleich zur Kontrolle signifikant verkürzt. Bei der nächst niedrigeren Dosis von 65 mg/kg und Tag war eine signifikante Verkürzung der Schlafzeit erst im 3. Evipan-Versuch, d.h. am 12. Versuchstag festzustellen. Bei den Dosen von 20 und 6 mg/kg war keine Verkürzung der Schlafzeit statistisch zu sichern.

Nach Beendigung der 4 Schlafversuche wurde wie bei den übrigen Versuchen die Leber untersucht. Wie bei Chloralhydrat war auch hier makroskopisch eine Leberverfettung zu beobachten.

Bei der Dosis von 250 mg/kg und Tag war das absolute und das relative Lebergewicht signifikant vergrößert. Es trat dasselbe Phänomen auf, wie bei der Behandlung mit Chloralhydrat: Eine statistische Sicherung der Vergrößerung des absoluten Lebergewichts war bei der nächst verabreichten Dosis von 180 mg/kg Körpergewicht und Tag nicht möglich (Tab.5). Die signifikante Vergrößerung des absoluten Lebergewichts taucht aber bei der nächst niedrigen Dosis von 65 mg/kg und Tag wieder auf. Das relative Lebergewicht war bei den Dosen von 520 mg/kg bis einschließlich 65 mg/kg durchgehend signifikant vergrößert (Abb.4). Bei den Dosen von 20 mg/kg und 6 mg/kg war weder das relative, noch das absolute Lebergewicht signifikant vergrößert.

B. Der Einfluß von Chloralhydrat, Trichloressigsäure und Phenobarbital auf die Blutungszeit der Maus:

Da die Methode für die Bestimmung der Blutungszeit etwas modifiziert wurde (s. Versuchsanordnung), wurde zu ihrer Erprobung eine sicher wirksame Substanz (Thrombocid) getestet. Thrombocid gehört zu der Gruppe der Heparinoide. Mit Dosen von 1 und 2 g/kg war eine starke Verlängerung der Blutungszeit festzustellen. Die gemessenen Blutungszeiten gehen aus der folgenden Tabelle hervor:

|                                 |               | Blutungszeit               |                                       |
|---------------------------------|---------------|----------------------------|---------------------------------------|
|                                 | Tier-<br>zahl | 1. Messung<br>nach 30 min. | 2. Messung<br>nach 90 min.            |
| Kontrolle                       | 3             | 27 sec.                    | 67 sec.                               |
| Thrombocid<br>20 ml/kg = 2g/kg  | 3             | 337 sec.                   | unterbrochen<br>wegen Ver-<br>blutung |
| Thrombocid<br>10 ml/kg = 1 g/kg | 3             | 195 sec.                   | unterbrochen<br>wegen Ver-<br>blutung |

Die Blutungen nach Thrombocidgabe waren sehr intensiv und hielten stundenlang an.

Als Antikoagulans für unsere Kombinationsversuche wurde das lang wirkende Phenoprocoumarol (Marcumar<sup>R</sup>) verwendet. Es wurden Vorteste mit Marcumar in folgenden Konzentrationen vorgenommen:

|        |   |        |                      |
|--------|---|--------|----------------------|
| 0,005  | % | (0,25  | mg/kg Körpergewicht) |
| 0,004  | % | (0,20  | mg/kg Körpergewicht) |
| 0,002  | % | (0,10  | mg/kg Körpergewicht) |
| 0,0017 | % | (0,085 | mg/kg Körpergewicht) |

Für die Kombinationsversuche wurden dann die Mengen von 0,1 und 0,2 mg/kg verwendet. Die Dosis von 0,2 mg/kg erwies sich als am günstigsten für unsere Zwecke. Bis zu der Dosis von 0,1 mg/kg führte Marcumar zu einer deutlichen Verlängerung der Blutungszeit, besonders bei der 2. Blutungszeitmessung 90 Minuten nach der Marcumarinjektion, wie auch die folgende Tabelle zeigt:

|                      |               | Blutungszeit           |                       |
|----------------------|---------------|------------------------|-----------------------|
|                      | Tier-<br>zahl | 1. Messung<br>30 min.  | 2. Messung<br>90 min. |
|                      |               | nach Marcumarinjektion |                       |
| Marcumar 0,25 mg/kg  | 2             | 28,5 sec.              | 106,5 sec.            |
| Marcumar 0,085 mg/kg | 2             | 29,5 sec.              | 94,5 sec.             |
| Kontrolle            | 5             | 25 sec.                | 34 sec.               |
| Marcumar 0,10 mg/kg  | 5             | 27 sec.                | 57 sec.               |
| Kontrolle            | 3             | 43 sec.                | 59 sec.               |
| Marcumar 0,10 mg/kg  | 3             | 73 sec.                | 153 sec.              |
| Kontrolle            | 5             | 18 sec.                | 38 sec.               |
| Marcumar 0,20 mg/kg  | 5             | 24 sec.                | 114 sec.              |

Bei den Kombinationsversuchen wurde die 1. Messung der Blutungszeit erst 1 Stunden nach der Marcumarinjektion, die 2. Messung nach 3 Stunden vorgenommen.

Die anfangs 5 Stunden nach der Marcumarinjektion vorgenommene 3. Messung der Blutungszeit wurde später nicht mehr durchgeführt, da sie keine wesentlichen Vorteile für unsere Untersuchungen erbrachte.

1. Die Wirkung von Chloralhydrat, Trichloressigsäure und Phenobarbital auf die Marcumar-Blutungszeit:

Folgende Kombinationsversuche wurden an Gruppen von je 5 Tieren durchgeführt:

|                       |      |                  |           |
|-----------------------|------|------------------|-----------|
| 1. Chloralhydrat      | 0,2  | g/kg + Marcumar  | 0,1 mg/kg |
| 2. Trichloressigsäure | 0,2  | g/kg + Marcumar  | 0,1 mg/kg |
| 3. Phenobarbital      | 0,2  | g/kg + Marcumar  | 0,1 mg/kg |
| 4. Phenobarbital      | 0,2  | g/kg + Marcumar  | 0,2 mg/kg |
| 5. Phenobarbital      | 20,0 | mg/kg + Marcumar | 0,2 mg/kg |
| 6. Phenobarbital      | 10,0 | mg/kg + Marcumar | 0,2 mg/kg |
| 7. Phenobarbital      | 5,0  | mg/kg + Marcumar | 0,2 mg/kg |
| 8. Phenobarbital      | 0,5  | mg/kg + Marcumar | 0,2 mg/kg |
| 9. Phenobarbital      | 0,25 | mg/kg + Marcumar | 0,3 mg/kg |

Chloralhydrat, Trichloressigsäure und Phenobarbital in der Dosis von je 0,2 g/kg wurde den Tieren in Versuch 1-3 einmal subcutan verabreicht. 24 Stunden später wurde Marcumar ebenfalls subcutan injiziert. Anschließend wurde die Blutungszeit gemessen. Bei den Kombinationsversuchen 4 bis 9 wurde jeweils die angegebene Dosis zweimal in Abständen von 24 Stunden vorgegeben.

Weitere 24 Stunden nach der 2. Injektion wurde Marcumar injiziert und die Blutungszeit gemessen.

Nach der Phenobarbitaldosis von 0,2 g/kg und der von 0,02 g/kg waren die Mäuse sehr unruhig, ängstlich, liefen hin und her, bissen sich gegenseitig und einige putzten sich. Ein ausgesprochenes Excitationsstadium wurde jedoch nicht beobachtet. Die durch Marcumar verlängerte Blutungszeit (Marcumarblutungszeit) wurde durch Chloralhydrat und Trichloressigsäure in der Dosis von je 0,2 g/kg nicht signifikant verkürzt (Tab.6, Vers.I). Phenobarbital in derselben Dosis von 0,2 g/kg und in der Dosis von 0,02 g/kg führte ebenfalls zu keiner signifikanten Verkürzung der Marcumarblutungszeit. Dies ist wohl auf die starke Streuung der Einzelwerte der mit Marcumar behandelten Kontrolltiere (Tab.6, Vers.II) zurückzuführen. Eine signifikante Verkürzung der Marcumarblutungszeit durch Phenobarbital in den Mengen von 10 und 5 mg/kg konnte bei der zweiten Blutungszeitmessung (3 Std. nach der Marcumarinjektion) festgestellt werden (Abb.5, Tab.6, Vers.III). Die Ergebnisse der übrigen Phenobarbitaldosierungen von 0,5 und 0,25 mg/kg konnten statistisch nicht gesichert werden (Tab.6, Versuch IV).

## 2. Die Wirkung von Phenolbarbital auf die normale Blutungszeit:

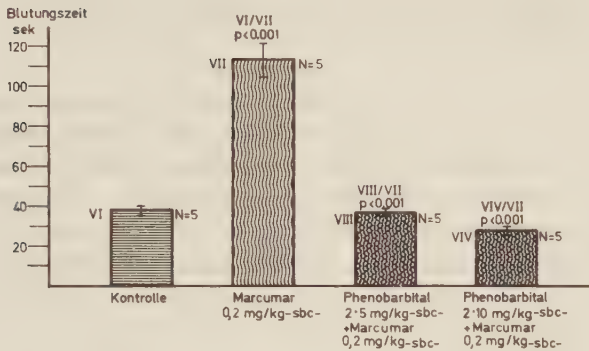
Abschließend wurde Phenolbarbital ohne Marcumar in zwei Dosierungen (10 und 20 mg/kg) s.c. injiziert. Die Dosis von 10 mg/kg wurde 6 Tieren, die von 20 mg/kg 10 Tieren

(wovon 1 Tier vor der Bestimmung der Blutungszeit einging) verabreicht. Die Differenz zu den Kontrolltieren (nicht mit Marcumar behandelten) war jedoch wegen der starken Streuung der Einzelwerte nicht signifikant (Abb. 5), wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht:

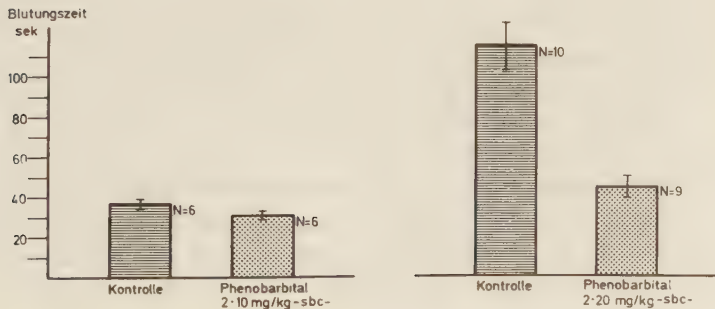
|                                      | Tier-<br>zahl | Blutungszeit $\pm \sigma$ m |                   |
|--------------------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------|
|                                      |               | 1. Messung*                 | 2. Messung*       |
| Kontrolle                            | 6             | 22,0 $\pm$ 3,89             | 36,4 $\pm$ 4,89   |
| Phenobarbital<br>10 mg/kg (2x subc.) | 6             | 33,0 $\pm$ 3,21             | 31,0 $\pm$ 4,33   |
| Kontrolle                            | 10            | 53,5 $\pm$ 12,19            | 115,2 $\pm$ 22,30 |
| Phenobarbital<br>20 mg/kg (2x subc.) | 9             | 20,9 $\pm$ 4,25             | 44,5 $\pm$ 11,55  |

\* Die erste Messung erfolgte 24 Stunden, die zweite Messung 26 Stunden nach der letzten Phenobarbital-Injektion.

*Die Beeinflussung der Marcumar-Blutungszeit  
durch Phenobarbital bei Mäusen.*



*Die Beeinflussung der normalen Blutungszeit  
durch Phenobarbital bei Mäusen.*



#### IV. Diskussion:

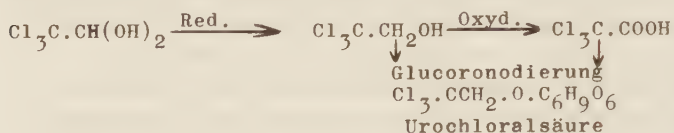
- A. Die Einwirkung von über längere Zeit verabreichten Substanzen, welche die Aktivität der mikrosomalen Enzyme der Leber beeinflussen, auf die Empfindlichkeit weißer Mäuse gegenüber Evipan und auf das Lebergewicht:

Zur Klärung dieser Frage wurden Versuche durchgeführt, bei denen Chloramphenicol als hemmende Substanz diente. Aus früheren Arbeiten des Instituts ist bekannt, daß das Breitbandantibiotikum bei einmaliger Verabreichung sogar - in der Dosis von 2,5 mg/kg s.c. injiziert - die Evipan-Schlafzeit deutlich verlängert (SPRÖGGEL, 25). Diese Wirkung beruht, wie die Messung des Evipan-Blutspiegels zeigte, auf Hemmung des Evipanabbaus durch Chloramphenicol. In unseren Versuchen war die schlafzeitverlängernde Wirkung von Chloramphenicol, in den Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg und Tag, die dem Trinkwasser zugefügt wurden, unverändert erhalten. Einen Umschlag der Hemmwirkung von Chloramphenicol konnten wir im Gegensatz zu RÜMKE (20) in unseren Versuchen nicht feststellen. Eine Induktion der mikrosomalen Fermente durch Chloramphenicol fand also nicht statt. Dem entspricht, daß auch die Leber am Ende der Versuchszeit, selbst nach 22-tägiger Verabreichung von 100 mg/kg und Tag, nicht vergrößert war.

Phenobarbital ist im Gegensatz zu Chloramphenicol der Prototyp einer stark leberwachstumsinduzierenden Substanz. Es wirkt außerdem aktivierend auf die mikrosomalen Fermente. Etwa 60 mg Phenobarbital pro Tag können

die Abbaugeschwindigkeit mancher Arzneistoffe beim Menschen meßbar beschleunigen. Eine Behandlung mit Phenobarbital steigert den Stoffwechsel von Griseofulvin bei Ratten (UEHLEKE, 27). Schon nach 4-tägiger Zufuhr von 30 mg/kg und Tag verkürzte Phenobarbital signifikant die Evipan-Schlafzeit um mehr als die Hälfte. Diese stark verkürzende Wirkung blieb in unseren Versuchen während einer zweiwöchigen Behandlung erhalten. Am 17. Versuchstag war jedoch die Evipannarkose nicht mehr signifikant verkürzt. Als Ursache dafür ist eine nachlassende Induktionswirkung von Phenobarbital in dieser niedrigen Dosis anzunehmen. Dafür spricht auch die geringfügige Zunahme des Lebergewichtes bei dieser Dosis von 30 mg/kg und Tag. Im Gegensatz dazu waren Verkürzung der Evipannarkose und Vergrößerung des Lebergewichtes bei der Dosis von 100 mg/kg und Tag eindeutig konstant. Das Lebergewicht nahm nach 19-tägiger Verabreichung dieser Dosis um 19,44 % zu. Unsere Ergebnisse entsprachen dem, was REMMER (18) in seinen Untersuchungen an Ratten nachwies. Er stellte nach 18-tägiger Verabreichung von 80 mg/kg und Tag Phenobarbital eine Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums und eine Zunahme des Aminosäureabbaus in den Lebermikrosomen fest. Das Lebergewicht hatte sich innerhalb dieser 18-tägigen Behandlung um 33 % erhöht. Die von PREIS (15) beobachtete hemmende Wirkung des Phenobarbitals auf die Gewichtszunahme der Mäuse haben wir bei der Dosis von 100 mg/kg und Tag ebenfalls festgestellt. Nach der Verabreichung von 30 mg/kg und Tag Phenobarbital war diese Wirkung jedoch nicht mehr festzustellen.

Chloralhydrat wird, wie in der Einleitung erwähnt wurde, in der Leber mit Hilfe der Alkoholdehydrogenase zu Trichloräthanol, der eigentlichen Wirkform von Chloralhydrat, reduziert. Diesem Entgiftungsvorgang folgt die Oxydation zu Trichloressigsäure:



Diese beiden Umbauprodukte werden dann sehr rasch glucoronodiert und als Urochloralsäure ausgeschieden (MØLLER, 12; LEUTHARDT, 10). Der Anteil von Trichloressigsäure an den gesamten Ausscheidungsprodukten des Chloralhydrats beträgt im Durchschnitt ca. 25 % (KÄSSABIAN, 7). Ob, wie bei Chloroform und Halothan, auch bei Chloralhydrat eine Enthalogenierung stattfindet, ist nicht bekannt. Bei dem Inhalationsnarkotikum Halothan wird das Brom- und Chlortom eliminiert und es bildet sich Trifluoressigsäure. Trifluoräthanol konnte nicht nachgewiesen werden (SCHIMASEK et al. 22). Halothan wird bis zu 10 % einer Dosis in der Leber zu Trifluoressigsäure abgebaut.

Sowohl die Stoffe, die wie die Barbiturate von den mikrosomalen Fermenten oxydiert und abgebaut werden, als auch die Substanzen, die enthalogeniert werden, führen zu einer Lebervergrößerung. Die mikrosomalen Fermente werden allerdings nur durch die erste Gruppe aktiviert bzw. vermehrt. Daß enthalogenierte Substanzen zur Lebervergrößerung führen, wurde bereits in Arbeiten des Instituts -

vor allem an Hand des Halothans - festgestellt. SCHIMASSEK et al. (21) fanden nach einer 3-tägigen subnarkotischen Halothanbehandlung (0,5% Halothanatmosphäre 1 Std. tgl.) eine Vergrößerung und eine starke Verfettung der Leber bei Mäusen. Wie die elektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigten, handelte es sich dabei um eine veränderte Relation zwischen Crista- und Matrixräumen der Mitochondrien. Eine derartige Wirkung stellten wir bei unseren Versuchen durch Vorbehandlung mit Chloralhydrat fest. Eine makroskopisch deutliche Verfettung und Vergrößerung der Leber rief Chloralhydrat in der Dosis von 150 - 400 mg/kg und Tag hervor. Eine signifikante Veränderung der Evipan-Schlafzeit wurde durch Chloralhydrat nicht bewirkt.

Es ist nun interessant, daß Zufuhr von Trichloressigsäure eine schwache Induktion von Lebermikrosomen und eine Vergrößerung des Lebergewichts bewirkt. In einer Dosis von 65 mg/kg und Tag, in der Chloralhydrat selbst nicht mehr wirksam war, führe Trichloressigsäure zu einer signifikanten Verkürzung der Evipan-Schlafzeit und zu einer Vergrößerung des Lebergewichts. Aus diesen Ergebnissen und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß nur etwa 1/4 einer Chloralhydratdosis zu Trichloressigsäure abgebaut wird, ergeben sich starke Anhaltspunkte, daß die Trichloressigsäure die eigentliche, eine Lebervergrößerung erzeugende Form des Chloralhydrats ist. Es scheint also bei diesem Schlafmittel ein ähnliches Verhältnis vorzuliegen, wie es SCHIMASSEK et al. (22) für das Halothan gefunden haben: Bei Ratten, die Trifluoracetat mit dem Trinkwasser erhalten, entwickeln sich in 4-5 Tagen die gleichen Leber-

veränderungen, wie nach chronischer Halothangabe. Dabei steigt das relative Lebergewicht um 50 % an.

B. Die Beeinflussung der Marcumarbehandlung und der Blutgerinnung durch Pharmaka:

Die Behandlung mit Cumarinderivaten hat in den letzten Jahren stark zugenommen. In der Literatur wird immer wieder darauf hingewiesen, daß die Cumarin-Wirkung durch andere Pharmaka, die gleichzeitig verabreicht werden, beeinflußt wird. So tritt z.B. unter Digitalis eine Erhöhung der Heparintoleranz, sowie eine erhöhte Dicumarol-resistenz auf. Eine direkte Einwirkung der Herzglykoside auf den Gerinnungsvorgang wird aber abgelehnt (PERLICK, 13). Salizylsäure und ihre Derivate lösen eine Hypoprotrombinämie aus. Diese Wirkung tritt bei Vitamin K-Mangel stärker in Erscheinung. Nach LINK und Mitarb. besteht zwischen den Salizylaten und Dicumarol eine Verwandtschaft. Nach Erfahrungen von PULVER ist die renale Ausscheidung der Cumarine bei Verordnung von Salizylderivaten herabgesetzt. Dadurch ergeben sich die Gefahren der Kumulation (PERLICK, 13). Antibiotika, besonders die mit breitspektriger Wirkung, verstärken die Ansprechbarkeit auf Cumarin durch Beeinflussung der Coli-Flora (JÜRGENS, 6). Ebenso wie die Antibiotika führen auch die Sulfonamide zu einer Beeinflussung der Darmflora und ändern dadurch die Ansprechbarkeit auf die oral verabreichten Antikoagulantien (PERLICK, 13). In diesen Fällen wird eine Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber den Antikoagulantien festgestellt, sodaß

die Dosis herabgesetzt werden muß. Phenylbutazon und Oxyphenbutazon (Tanderil<sup>R</sup>) verstärken die Gerinnungshemmung von Warfarin (Coumadin<sup>R</sup>) infolge Hemmung seines Stoffwechsels (UEHLEKE, 27). Es besteht also bei Patienten, die solche Medikamente und gleichzeitig Cumarin erhalten, die Gefahr einer Blutung. In diesen Fällen sind daher häufiger Kontrollen der Blutgerinnung notwendig. Im Gegensatz zu diesen Medikamenten führt Barbitursäure und ihre Derivate bei gleichzeitiger Verabreichung von Cumarin zur Steigerung des Quickwertes, d.h. zur Abnahme der Prothrombinzeit (ROBINSON et al., 19). Es kommt also zur Abschwächung oder sogar Aufhebung der Cumarinwirkung (UEHLEKE, 27). Diese Eigenschaft wurde zuerst als Vitamin K-ähnliche Wirksamkeit der Barbiturate gedeutet. Erst nach Jahren erkannte man, daß die Ursache hierfür in der Stoffwechselbeschleunigung der Cumarine durch Phenobarbital liegt (UEHLEKE, 27). Es konnte nämlich festgestellt werden, daß Phenobarbital eine Induktion derjenigen mikrosomalen Fermente bewirkt, die für den Abbau des Antikoagulans verantwortlich sind (CUCINELL et al. 3). Spezifisch bei Ratten konnte eine deutliche Erhöhung des Cumarinstoffwechsels nach Phenobarbital-Behandlung festgestellt werden (BURNS, 2). Wir konnten diese Ergebnisse über Phenobarbital in unseren Versuchen an weißen Mäusen bestätigen. Nach zweimaliger Applikation von 5 mg/kg Phenobarbital subcutan injiziert, war die Marcumar-Blutungszeit um etwa 68 % signifikant verkürzt. Diese Wirkung trat bei der Dosis von 10 mg/kg Phenobarbital noch deutlicher auf (Abb. 5, Tab. 6). Von den anderen Substanzen

Chloralhydrat und Trichloressigsäure, konnte diese Wirkung nicht statistisch gesichert werden.

Nach DAYTON et al. (4) haben Barbiturate selbst keinen Einfluß auf die Koagulation. Wir haben dagegen bei unseren Versuchen den Eindruck gewonnen, daß Phenobarbital die Blutgerinnung beeinflusst. Wegen der starken Streuung der Einzelwerte konnte aber keine statistische Sicherung der Ergebnisse erbracht werden (Abb.5 und Tab., S. 15). Offenbar erscheinen weiße Mäuse wenig geeignet für solche Untersuchungen zu sein.

#### V. Zusammenfassung

An der weißen Maus wurde die Beeinflussung des mikrosomalen Fremdstoffabbaus in der Leber durch Chloralhydrat und sein Abbauprodukt Trichloressigsäure untersucht. Parallel dazu wurden die Veränderungen des Lebergewichts geprüft. Als Vergleichssubstanzen dienten Chloramphenicol als Hemmstoff und Phenobarbital als Aktivator von mikrosomalen Leberfermenten.

1. Chloramphenicol verursachte in Dosen zwischen 25 und 100 mg/kg Körpergewicht und Tag eine signifikante Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit. Ein Umschlag dieser hemmenden Wirkung wurde nicht beobachtet. Das Lebergewicht der Tiere wurde durch Chloramphenicol nicht verändert.

2. Phenobarbitalnatrium verkürzte in Dosen von 30 und 100 mg/kg Körpergewicht und Tag die Evipanschlafzeit. Das Lebergewicht wurde vergrößert.
3. Chloralhydrat vergrößerte in Dosen zwischen 150 und 400 mg/kg Körpergewicht und Tag das Lebergewicht, hatte jedoch keine statistisch signifikante Wirkung auf die Evipanschlafzeit.
4. Trichloressigsäure führte zu starker Lebervergrößerung und zu geringfügiger Verkürzung der Evipanschlafzeit im Dosisbereich von 65 bis 520 mg/kg Körpergewicht und Tag.
5. Eine Beeinflussung der Marcumar-Blutungszeit durch Chloralhydrat oder Trichloressigsäure konnte nicht gefunden werden; dagegen führte Phenobarbital bis zu der Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht zu einer signifikanten Verkürzung der Marcumar-Blutungszeit.

VI. Literaturverzeichnis

1. Brodie, B.B.: Drug metabolism subcellular mechanism.  
Ciba Found.Symp.Enzymes and Drug Action, 317, London, 1962
2. Burns, J.J. Cucinell, S.A., Koster, R.  
and Conney,A.H.: Application of drug metabolism to drug toxicity studies.  
Ann.N.Y.acad.sco.123, 273,1965  
zit.: D. Robinson.
3. Cucinell,P.G., Conney, S.A., Sansur, M.  
and J.J. Burns: Drug interactions in man.  
1. Lowering effect of Pheno-  
barbital on plasma levels of  
bishydrocycoumarin (Dicumarol)  
and diphenylhydantein (Dilantin)  
Clin.Pharmac.Ther. 6, 420, 1965
4. Dayton, P.G., Tarcan, Y., Chenkin, T.  
and M. Weiner: The influence of barbiturates on  
coumarin plasma levels and pro-  
thrombin response.  
J.clin.invest. 40, 1797, 1961
5. Documenta Geigy.  
Wissenschaftliche Tabellen,  
6. Auflage, Basel 1960
6. Jürgens, J.: Indikation und Überwachung der  
Antikoagulantien-Therapie.  
Internist., S. 24, 1960
7. Kassabian, H.: Verstärkung der Chloralhydratwir-  
kung durch Salicylate, als Beitrag  
zu der Frage der Interferenz von  
Arzneimittelwirkungen.  
Inaug.Dissert.Pharm.Inst.Marburg  
1965

8. Knist, R.: Zur Hemmung des Hexobarbitalabbaus in der Leber durch Chloramphenicol und seine Abbauprodukte. Inaug.Diss.Pharm.Inst.Marburg 1967
9. Kunz, W., Schaude, G., Schmid, W. und M. Siess: Lebervergrößerung durch Fremdstoffe. Naun.-Schmiedeb.Arch.f.exp.Path. u.Pharm. 254, 470, 1966
10. Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Verlag: Walter de Gruyter & Co. 1959
11. Mittenecker, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten, 52 Verlag: Franz Deuticke, Wien, 1964
12. Möller, K.O.: Pharmakologie. 266 Verlag: Benno Schwabe & Co. Basel-Stuttgart 1966
13. Perlick, E.: Antikoagulantien. 110 Verlag: VEB Thieme, Leipzig 1957
14. Pieri, L. und A. Hürlimann: Zur Pharmaka des Schlafes. Arzneimittelforschung 15, 1126, 1965.
15. Preis, C.: Histometrische Untersuchungen über die pharmakologisch induzierte Lebervergrößerung der weißen Maus. Inaug.Dissert.Pharm.Inst.Marburg 1965
16. Remmer, H.: Die Induktion arzneimittelabbauender Enzyme im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle durch Pharmaka. Dtsch.med.Wschr. 92, 2001, 1967

17. Remmer, H.: Drug tolerance in:  
Ciba Found.Symp.on Enzymes and  
Drug Action. 276, London 1962
18. Remmer, H. und H. Merker:  
Enzyminduktion und Vermehrung  
von endoplasmatischem Retikulum  
in der Leberzelle während der  
Behandlung mit Phenobarbital  
(Luminal).  
Klin.Wschr. 41, 276, 1963
19. Robinson, D.S., MacDonald, M.G.:  
The effect of Phenobarbital ad-  
ministration on the control of co-  
agulation during Warfarin thera-  
pie in man.  
J.Pharm.exp.Ther. 153, 250 (1966)
20. Rümke, C.L.: The influence of drugs on the du-  
ration of hexobarbital and hydroxy-  
dione narcosis in mice.  
Naun.-Schmiedeb.Arch.f.exp.Path.  
u.Pharm., 244, 519, 1963
21. Schimassek, H., W. Kunz  
und H.J. Gallwitz:  
Differenzierung des Leberstoff-  
wechsels unter Halothan.  
Naun.-Schmiedeb.Arch.f.exp.Path.  
u.Pharm. 251, 195, 1965
22. Schimassek, H., J. Helms, W. Kunz  
und A. Stier:  
Lebervergrößerung unter Trifluor-  
essigsäure, Spaltprodukt des Ha-  
lothans.  
Naun.-Schmiedeb.Arch.f.exp.Path.  
u.Pharm. 255, 67 (1966)
23. Schmid, W.: Fremdstoffabbau und Organismus.  
Marburger Universitätsbund, 381  
Jahrbuch 1966/1967

24. Siess, M.: Histometrische und histochemische Analyse der durch Pharmaka induzierten Lebervergrößerung Naun.-Schmiedeb.Arch.f.exp.Path. u.Pharm. 247, 267 (1964)
25. Spröggel, E.: Über die gegenseitige Beeinflussbarkeit der Entgiftung bei Arzneimittelskombinationen. Inaug.Dissert.Pharm.Inst.Marburg 1962
26. Ther, L.: Pharmakologische Methoden , 141/143. Wissenschaftl.Verlagsges.Stuttgart 1949
27. Uehleke, H.: Gegenseitige Beeinflussung gleichzeitig gegebener Arzneimittel. Therapie der Gegenwart, 107, 465 1968
28. Winne, D.: Die Wirkung einiger Schlaf- und Narkosemittel bei röntgenbestrahlten Mäusen. Naun.-Schmiedeb. Arch.f.exp.Path. u.Pharm. 242, 224, 1962
29. Winne, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen. Arzneimittelforschung, 17, 515, 1967

| Dosis<br>mg/kg<br>und Tag | Behandlungstag | Schlafzeit $\pm$ 6 m<br>in Min.       | p    | Tierzahl | Vers.<br>Nr. |
|---------------------------|----------------|---------------------------------------|------|----------|--------------|
| Kontrolle                 |                |                                       |      | 5        | I            |
| Chloramphenicol           | 4.             | 44,6 $\pm$ 3,65<br>86,0 $\pm$ 8,71    | **   | 5        |              |
| Kontrolle                 |                |                                       |      | 5        | II           |
| Chloramphenicol           | 4.             | 70,2 $\pm$ 18,86<br>130,8 $\pm$ 14,63 | ***  | 5        |              |
| Kontrolle                 | 7.             | 84,0 $\pm$ 9,26                       |      | 5        | III          |
|                           | 14.            | 57,0 $\pm$ 2,13                       |      | 5        |              |
|                           | 21.            | 56,0 $\pm$ 9,77                       |      | 5        |              |
| Chloramphenicol           | 7.             | 162,7 $\pm$ 16,18                     | ***  | 5        |              |
|                           | 14.            | 110,0 $\pm$ 13,26                     | ***  | 5        |              |
|                           | 21.            | 114,0 $\pm$ 7,65                      | ***  | 4        |              |
| Chloramphenicol           | 7.             | 132,0 $\pm$ 14,55                     | *    | 5        |              |
|                           | 14.            | 96,0 $\pm$ 3,97                       | **** | 5        |              |
|                           | 21.            | 83,7 $\pm$ 14,84                      |      | 5        |              |

Tabelle 1 : Die Wirkung von Chloramphenicol auf die Evipan - Schlafzeit von weißen Mäusen.

\*) p = < 0,01

\*\*) p = < 0,005

\*\*\*) p = < 0,001

\*\*\*\*) p = > 0,001

|                                                         | Dosis<br>mg/kg<br>und Tag | Lebergewicht $\pm$ 6 m |   | Relatives<br>mg | p | Tierzahl |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|---|-----------------|---|----------|
|                                                         |                           | Absolutes<br>mg        | p |                 |   |          |
| Kontrolle                                               |                           | 1617,8 $\pm$ 53,76     |   | 49,9 $\pm$ 1,43 |   | 9        |
| Chloramphenicol<br>(nach 8-täg. Behandlg.) <sup>+</sup> | 50                        | 1717,8 $\pm$ 37,03     |   | 51,6 $\pm$ 0,97 |   | 9        |
| Kontrolle                                               |                           | 1606,0 $\pm$ 54,88     |   | 48,2 $\pm$ 0,71 |   | 10       |
| Chloramphenicol                                         | 100                       | 1613,3 $\pm$ 62,36     |   | 50,8 $\pm$ 1,41 |   | 9        |
| Chloramphenicol<br>(nach 22-täg. Behandlg.)             | 100                       | 1891,0 $\pm$ 72,25     |   | 51,4 $\pm$ 1,35 |   | 10       |

Tabelle 1 : Die Wirkung von Chloramphenicol auf das Lebergewicht von weißen Mäusen.

<sup>+</sup>) Versuch I und II

| Tier -<br>zahl                    | Schlafzeit $\pm$ 5 m |     |                 |     |                 |      |
|-----------------------------------|----------------------|-----|-----------------|-----|-----------------|------|
|                                   | am 5.                |     | am 9.           |     | am 13.          |      |
|                                   | Versuchstag          | p   | Versuchstag     | p   | Versuchstag     | p    |
| Kontrolle                         | 67,0 $\pm$ 9,28      |     | 68,0 $\pm$ 8,99 |     | 65,0 $\pm$ 7,10 |      |
| Phenobarbital<br>30 mg/kg u. Tag  | 30,7 $\pm$ 3,14      | *** | 27,0 $\pm$ 6,42 | *** | 53,0 $\pm$ 2,69 | ***  |
| Phenobarbital<br>100 mg/kg u. Tag | 24,5 $\pm$ 7,30      | *** | 32,0 $\pm$ 6,64 | *** | 25,0 $\pm$ 1,73 | **** |
|                                   |                      |     |                 |     | 23,0 $\pm$ 1,47 | ***  |

Tabelle 2 : Die Wirkung von Phenobarbital auf die Evipan - Schlafzeit von weißen Mäusen.

|                                 | Tier -<br>zahl | Lebergewicht $\pm$ 5 m |     | Relatives       | p    |
|---------------------------------|----------------|------------------------|-----|-----------------|------|
|                                 |                | Absolutes              | p   |                 |      |
| Kontrolle                       | 7              | 1571,6 $\pm$ 55,91     |     | 46,8 $\pm$ 1,17 |      |
| Phenobarbital - 30 mg/kg u. Tag | 7              | 1707,2 $\pm$ 83,39     |     | 54,2 $\pm$ 1,66 | **   |
| Phenobarbital -100 mg/kg u. Tag | 7              | 1877,2 $\pm$ 80,87     | *** | 64,2 $\pm$ 2,42 | **** |

Tabelle 3 : Die Wirkung einer 18 - tägigen Behandlung mit Phenobarbital auf das Lebergewicht von weißen Mäusen.

\*) p = < 0,01      \*\*) p = < 0,005      \*\*\*) p = < 0,001      \*\*\*\*) p = > 0,001

| Vers. Nr.        | Kontr. | Chloralhydrat<br>mg/kg/Tg. | Trichloroessigsäure.<br>mg/kg/Tg. | Schlafzeit in Minuten $\pm \sigma$ m |   |                  |   |                  |   |                   |   | Tierzahl |
|------------------|--------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|------------------|---|------------------|---|-------------------|---|----------|
|                  |        |                            |                                   | am 4.                                |   | am 8.            |   | am 12.           |   | am 16.            |   |          |
|                  |        |                            |                                   | Versuchstag                          | p | Versuchstag      | p | Versuchstag      | p | Versuchstag       | p |          |
| V <sub>I</sub>   | +      | --                         | --                                | 80,0 $\pm$ 15,78                     |   | 60,0 $\pm$ 6,62  |   | 64,0 $\pm$ 5,39  |   | 98,0 $\pm$ 6,07   | 6 |          |
|                  | -      | 6                          | --                                | 88,0 $\pm$ 12,43                     |   | 68,0 $\pm$ 7,14  |   | 69,1 $\pm$ 7,62  |   | 111,1 $\pm$ 6,64  | 6 |          |
|                  | -      | --                         | 6                                 | 70,0 $\pm$ 13,93                     |   | 37,7 $\pm$ 7,45  |   | 54,0 $\pm$ 9,32  |   | 120,0 $\pm$ 14,78 | 6 |          |
|                  | -      | 20                         | --                                | 94,0 $\pm$ 25,62                     |   | 56,0 $\pm$ 11,26 |   | 74,0 $\pm$ 6,82  |   | 111,0 $\pm$ 6,64  | 6 |          |
|                  | -      | --                         | 20                                | 81,0 $\pm$ 10,30                     |   | 39,0 $\pm$ 7,59  |   | 64,1 $\pm$ 5,39  |   | 96,6 $\pm$ 8,06   | 6 |          |
| V <sub>II</sub>  | +      | --                         | --                                | 76,0 $\pm$ 8,71                      |   | 78,0 $\pm$ 3,52  |   | 93,5 $\pm$ 13,26 |   | 97,0 $\pm$ 15,73  | 6 |          |
|                  | -      | 65                         | --                                | 57,5 $\pm$ 11,07                     |   | 54,0 $\pm$ 10,37 |   | 58,6 $\pm$ 6,24  |   | 77,0 $\pm$ 10,98  | 6 |          |
|                  | -      | --                         | 65                                | 60,5 $\pm$ 4,93                      |   | 48,5 $\pm$ 10,87 |   | 46,0 $\pm$ 8,01  | * | 66,3 $\pm$ 17,52  | 6 |          |
| V <sub>III</sub> | +      | --                         | --                                | 79,7 $\pm$ 6,79                      |   | 74,8 $\pm$ 4,18  |   | 61,7 $\pm$ 4,90  |   | 58,0 $\pm$ 3,29   | 6 |          |
|                  | -      | 200                        | --                                | 69,0 $\pm$ 9,82                      |   | 57,3 $\pm$ 12,57 |   | 54,0 $\pm$ 5,76  |   | 46,0 $\pm$ 7,67   | 6 |          |
|                  | -      | --                         | 260                               | 43,7 $\pm$ 10,27                     | * | 64,3 $\pm$ 15,30 |   | 43,0 $\pm$ 7,20  |   | 49,3 $\pm$ 2,68   | 6 |          |

Tabelle 4: Die Wirkung von Chloralhydrat und Trichloroessigsäure auf die Evipan - Schlafzeit von weißen Mäusen.

\*)  $p = < 0,01$

| Vers. Nr. | Behandlungsdauer | Tier-Kontr. zahl | Chloralhydrat<br>mg/kg u.Tag | Trichlor-<br>essigsäure<br>mg/kg u.Tag | Lebergewicht $\pm$ $\sigma$ m |                 |      |
|-----------|------------------|------------------|------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|-----------------|------|
|           |                  |                  |                              |                                        | Absolutes<br>mg               | Relatives       | p    |
| VI        | 19 Tg.           | 8                | +                            | ---                                    | 1818,8 $\pm$ 52,19            | 56,9 $\pm$ 0,65 |      |
|           |                  | 8                | ---                          | ---                                    | 1642,5 $\pm$ 50,11            | 53,0 $\pm$ 1,22 |      |
|           |                  | 8                | ---                          | 6                                      | 1690,0 $\pm$ 55,49            | 55,3 $\pm$ 0,71 |      |
|           |                  | 8                | ---                          | 20                                     | 1647,0 $\pm$ 58,41            | 55,8 $\pm$ 1,64 |      |
|           |                  | 8                | ---                          | 20                                     | 1842,5 $\pm$ 66,55            | 59,2 $\pm$ 1,41 |      |
| VII       | 17 Tg.           | 6                | +                            | ---                                    | 1663,3 $\pm$ 171,30           | 53,2 $\pm$ 2,06 |      |
|           |                  | 6                | ---                          | 65                                     | 1878,3 $\pm$ 106,30           | 58,2 $\pm$ 2,14 |      |
|           |                  | 6                | ---                          | 65                                     | 2375,0 $\pm$ 116,89           | 73,7 $\pm$ 1,99 | **** |
| VIII      | 19 Tg.           | 6                | +                            | ---                                    | 1871,7 $\pm$ 89,21            | 55,9 $\pm$ 1,08 |      |
|           |                  | 6                | ---                          | 200                                    | 2233,3 $\pm$ 160,23           | 70,0 $\pm$ 2,08 | **** |
|           |                  | 6                | ---                          | 260                                    | 2485,0 $\pm$ 130,78           | 79,1 $\pm$ 3,78 | **** |
| IV        | 14 Tg.           | 6                | +                            | ---                                    | 1685,0 $\pm$ 90,60            | 55,1 $\pm$ 2,15 |      |
|           |                  | 6                | ---                          | 150                                    | 2061,6 $\pm$ 44,99            | 65,1 $\pm$ 0,93 | ***  |
|           |                  | 6                | ---                          | 400                                    | 2546,7 $\pm$ 74,70            | 81,9 $\pm$ 1,86 | **** |
| V         | 14 Tg.           | 6                | +                            | ---                                    | 1816,7 $\pm$ 73,39            | 53,8 $\pm$ 1,16 |      |
|           |                  | 6                | ---                          | 180                                    | 2090,0 $\pm$ 79,81            | 61,8 $\pm$ 1,32 | ***  |
|           |                  | 6                | ---                          | 500                                    | 2323,3 $\pm$ 100,74           | 73,4 $\pm$ 1,55 | **** |

Tabelle 5 : Der Einfluß von Chloralhydrat und Trichloressigsäure auf das Lebergewicht von weißen Mäusen.

\*\*) p = < 0,005      \*\*\*) p = < 0,001      \*\*\*\*) p = > 0,001

| Vers. Nr. | Tier-<br>zahl | Kontr.           | Marcumar<br>mg/kg | Chloral-<br>hydrat<br>mg/kg | Trichlor-<br>essigsäure.<br>mg/kg | Pheno-<br>barbital<br>mg/kg | Blutungszeit + 5 m in Sek. |   |                    |         |
|-----------|---------------|------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|--------------------|---------|
|           |               |                  |                   |                             |                                   |                             | 1. Messung                 |   | 2. Messung         |         |
|           |               |                  |                   |                             |                                   |                             | 1 Std. n. Marcumar         | p | 3 Std. n. Marcumar | p       |
| I         | 5             | K <sup>+</sup> ) | 0,1               | ---                         | ---                               | ---                         | 27 ± 5,46                  |   | 57 ± 10,50         |         |
|           | 5             | --               | 0,1               | 200                         | ---                               | ---                         | 28 ± 2,65                  |   | 45 ± 11,54         |         |
|           | 5             | --               | 0,1               | ---                         | 200                               | ---                         | 25 ± 6,63                  |   | 30 ± 2,24          |         |
|           | 5             | ---              | 0,1               | ---                         | ---                               | 200                         | 8 ± 3,33                   |   | 28 ± 9,78          |         |
| II        | 5             | K                | 0,2               | ---                         | ---                               | ---                         | 32 ± 9,50                  |   | 106 ± 35,35        |         |
|           | 5             | ---              | 0,2               | ---                         | ---                               | 200                         | 11 ± 2,74                  |   | 24 ± 5,00          |         |
|           | 5             | ---              | 0,2               | ---                         | ---                               | 20                          | 12 ± 0,85                  |   | 21 ± 2,78          |         |
| IIIa      | 5             | K                | ---               | ---                         | ---                               | ---                         | 18 ± 1,22                  |   | 38 ± 4,41          | a/b:*** |
|           | 5             | K                | 0,2               | ---                         | ---                               | ---                         | 24 ± 3,78                  |   | 114 ± 16,61        | b/c:*** |
|           | 5             | ---              | 0,2               | ---                         | ---                               | 10                          | 14 ± 1,70                  |   | 28 ± 3,86          | b/d:*** |
|           | 5             | ---              | 0,2               | ---                         | ---                               | 5                           | 24 ± 1,87                  |   | 37 ± 3,39          |         |
| IV        | 5             | K                | 0,2               | ---                         | ---                               | ---                         | 44 ± 7,48                  |   | 56 ± 11,66         |         |
|           | 5             | ---              | 0,2               | ---                         | ---                               | 0,5                         | 18 ± 1,10                  |   | 40 ± 6,32          |         |
|           | 5             | ---              | 0,2               | ---                         | ---                               | 0,25                        | 40 ± 12,65                 |   | 38 ± 8,00          |         |

Tabelle 6: Die Beeinflussung der Marcumar - Blutungszeit durch Chloralhydrat, Trichloressigsäure und Phenobarbital.

+) wurde zu einem anderen Zeitpunkt bestimmt

\*\*\*) p = < 0,001

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Schmid  
danke ich für die Überlassung des Themas, die  
Anleitung während der vorliegenden Arbeit und  
für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im  
Pharmakologischen Institut.

Herrn Professor Kunz danke ich für die Übernahme  
des Correferates.

## L e b e n s l a u f

Am 23.5.1941 wurde ich in Hebron (Palästina) als 5. Sohn des Kaufmanns Diab Ibrahim Kababgi und seiner Ehefrau Ansaf Hosni geboren.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Kairo, ab 1953 das Gymnasium Tewfikieh, wo ich im Juli 1957 meine Reifeprüfung ablegte.

Von 1957 bis 1961 studierte ich an der Universität Kairo Veterinärmedizin. Von diesem Studium in Kairo wurden mir 2 Semester auf mein Humanmedizinstudium angerechnet, das ich im Wintersemester 1962/63 in Marburg begann. Im Dezember 1967 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

Ab 1.1.1968 arbeitete ich als Medizinalassistent im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg, wo ich meine Promotionsarbeit beendete. Seit dem 1.4. bis 31.5. 1968 war ich in der HNO-Klinik der Universität Marburg beschäftigt. Vom 1.6.1968 an bin ich in der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg als Medizinalassistent tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Aust, Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Bücher, Dittrich, du Mesnil de Rochemont, Dölle, Exner, Gedigk, Golenhofen, Hardewig, Hensel, Hohorst, Jacob, Karlson, Korb, Kunz, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Neubauer, Niesing, Nocke, Petry Pots, Rodenhäuser, Rohen, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub, Strohmeyer, Voss, Würterle.







